

B 9 37
SULLA

Etiologia della Febbre Gialla

DEL

PROF. G. SANARELLI

Direttore dell' Istituto d' Igiene della R. Università di Bologna



BOLOGNA

TIP. GAMBERINI E PARMEGGIANI

Via Altabella 6, B

—
1899

SULLA

Etiologia della Febbre Gialla

DEL

PROF. G. SANARELLI

Direttore dell' Istituto d' Igiene della R. Università di Bologna



BOLOGNA

TIP. GAMBERINI E PARMEGGIANI

Via Altabella 6, B

—
1899

Dal Bullettino delle Scienze Mediche di Bologna, Serie VII, Vol. X.

Fascicolo di Giugno 1899

Subito dopo la pubblicazione delle prime ricerche, che mi avevano condotto a descrivere nel 1897, il microbio specifico della febbre gialla, che ora va sotto il nome di *bacillus icteroides*, il generale medico americano Dr. *Sternberg* faceva comparire nel N. 6 del *Centralblatt für Bakteriologie* di quello stesso anno, un lungo articolo col quale cercava di identificare sommariamente il mio *b. icteroides* con un suo *Bacillus x*, segnalato da lui stesso otto anni prima, insieme ad altri 44 microrganismi che egli aveva isolato da diversi cadaveri di febbre gialla e quindi succintamente descritti in una pubblicazione ufficiale comparsa a Washington nel 1890 (1).

Ora, nessuno meglio di me, che aveva perfetta conoscenza dei dieci lunghi anni spesi dal Dr. *Sternberg* nella inutile ricerca dell' agente patogeno della

(1) *Report on the etiology and prevention of yellow fever*, Washington 1890.

febbre gialla, poteva aver compreso tutta l'amarezza di tale insuccesso.

Ma ciò non doveva in alcun modo autorizzare il Dr. *Sternberg* ad iniziare una polemica per sostenere la identità di due microrganismi, le cui differenze, così dal lato morfologico come da quello biologico, risultavano talmente esplicite anche a prima vista, per cui in una prima risposta apparsa nel successivo numero 22 dello stesso *Centralblatt* io era obbligato ad esprimermi nel seguente modo: « Io deploro vivamente
« che il Dr. *Sternberg* abbia scritto quest' articolo
« sotto l'impressione di una semplice traduzione di un
« sunto della conferenza che io ho letto a Montevideo,
« e senza aspettare la pubblicazione *in extenso* delle
« memorie che sono apparse negli Annali dell' Istituto
« *Pasteur* ed in molte altre riviste europee ed ameri-
« cane. Io voglio credere che se il Dr. *Sternberg*
« avesse conosciuto esattamente i caratteri morfologici,
« biologici e patogenici del microbio della febbre gialla,
« non avrebbe neppure tentato di stabilire un' analo-
« gia la quale, come vedremo più innanzi, non può es-
« sere ammessa.

« Sotto questa punto di vista quindi, le obbiezioni
« che io mi accingo a fare, potrebbero sembrare su-
« perflue perchè basta confrontare le mie descrizioni
« con quelle del Dr. *Sternberg*, per essere convinti
« che quest' ultimo è stato vittima di una identifica-
« zione troppo precipitata ».

Ma nonostante la mia dimostrazione facile, esatta e tendente a far risaltare come il *Bacillus x* fosse tutt'altra cosa che il mio *B. icteroides*; malgrado che io fossi costretto a rilevare persino dei caratteri differenziali di un valore decisivo, come per es. quelli delle culture su patate, che il Dr. *Sternberg*, forse inavver-

titamente, si era dimenticato di trascrivere dal suo lavoro originale; malgrado infine che risultasse indiscutibile l'assoluta mancanza di un solo documento a favore della pretesa identificazione, il Dr. *Sternberg* replicava poco dopo con un secondo articolo nel quale, eludendo serenamente ogni sorta di obbiezioni e rifuggendo da ogni confronto, insisteva sulla medesima idea, senza recare però il benchè minimo contributo di fatto a sostegno della propria tesi.

Certamente io avrei potuto anche non rilevare questa curiosa insistenza, relegando le infondate e tardive rivendicazioni del Dr. *Sternberg*, insieme a varie altre che più o meno audacemente han tentato di pullulare un po' da pertutto, nei paesi a febbre gialla, dopo la comparsa dei miei lavori.

Ma il Dr. *Sternberg* viene a pubblicare le sue note quì in Europa ove, in generale, si è poco al corrente degli studi intorno alla febbre gialla, perciò ad evitare false interpretazioni, fui costretto a rispondere di nuovo con un secondo articolo comparso nel N. 10 dello stesso *Centralblatt* (1898), ove io mi dovetti esprimere nel seguente modo: « Ma veniamo alla parte
« utile e sostanziale della discussione, cioè alla suppo-
« sta identità. Per dire il vero io credeva di averla
« sufficientemente eliminata col mio articolo precedente,
« ma poichè il Dr. *Sternberg* insiste, mi vedo obbli-
« gato ad esporre in una forma ancora più chiara i
« caratteri differenziali così netti dei due microbi, la-
« mentando però di dover ripetere per la seconda volta
« delle cose già dette ».

Ora, finalmente, pare che il Dr. *Sternberg* si sia deciso ad abbandonare una rivendicazione così poco giustificata e in un articolo odierno, comparso nel N. 18 del *Centralblatt* rinunzia addirittura al suo *Ba-*

cillus x. Tanto più che nelle numerose ricerche batteriologiche che agli Stati Uniti ed altrove si sono andate effettuando, nel corso di questi ultimi due anni, intorno alla etiologia della febbre gialla, si è sempre isolato e segnalato il mio *B. icteroides*, ma non fu mai ritrovato questo *Bacillus x*, che lo stesso relatore della Commissione scientifica nominata dal Governo Nord-Americano per lo studio della febbre gialla (1) ha finito col classificare ora fra i comuni *colibacilli*!

In tal guisa si è chiusa con poca gloria, la prima fase della polemica scientifica aperta dal Dr. *Sternberg*.

* * *

Ma l'autorevole batteriologo americano non sembra ancora soddisfatto.

Non essendo riuscito ad associare il suo *Bacillus x*, alla fortuna del mio *B. icteroides*, pretende ora discutere il valore etiologico di quest'ultimo, svolgendo una nuovissima tesi secondo la quale il mio *B. icteroides*, dal momento che non può essere il *Bacillus x*, non dev'essere nemmeno l'agente patogeno della febbre gialla.

A me, veramente, parrebbe che questa specie di minaccia dovesse sembrare eccessiva anche in Nord America, vale a dire in un paese ove per l'appunto vennero eseguite e pubblicate le contribuzioni più importanti e decisive a sostegno delle mie ricerche.

Io trovo strano che il Dr. *Sternberg* ignori tali studii, i quali sono stati condotti con molta abbondanza

(1) *Geddings: The Boston Med. and Surg. Journal*. 2 Nov. 1898.

di materiale, con singolare concordia di risultati, e con tale imparzialità di coscienza che, dopo quanto è risultato dalle prime frasi dell'attuale polemica, io non sono più disposto a ritenere come generale.

Di questi lavori io mi limiterò a ricordare solo i più importanti. Per es., quello del Dr. *Pothier* (1) anatomo-patologo del *Charity Hospital* in New Orleans, il quale ha confermato i miei risultati con un materiale di 51 autopsie e quelli del Prof. *P. E. Archinard*, e dei Dottori *R. S. Woodson* e *J. Archinard* (2) i quali, con una abbondantissima serie di ricerche compiute durante la epidemia della Luisiana, sopra un materiale di 60 autopsie sono riusciti a trovare in più dell' 80 %, dei cadaveri regolarmente studiati e coltivati, il mio *B. icteroides* ed hanno ampiamente dimostrato, in collaborazione coi Dottori *Veazie*, *Hamilton Jones*, *Pothier*, *Lerch*, *Callan* etc. la reazione specifica del siero sul *B. icteroides* nell' 88 % degli animalati di febbre gialla, constatandone in pari tempo l'assenza in 90 casi di sangue normale o ricavato da individui affetti delle più svariate malattie acute e croniche.

Questi risultati sono di tale valore, per cui il Dr. *Sternberg*, il quale si è già abbastanza incorporato ad una questione alla quale sin' ora non ha saputo contribuire se non con isterili reclamazioni, avrebbe dovuto più a lungo riflettere al nuovo terreno sul quale egli intende oggi di intavolare una seconda disputa la

(1) Summary of Pathologic and Batteriologic Work etc. (*Journ. of the Americ. Med. Ass. Chicago*. 16. IV. 1898).

(2) The serum diagnosis of Yellow Fever (*New Orleans Med. and Surg. Journ.* Fev. 1898) e: Bacteriological Study in the Aetiology of Yellow Fever (*New York Medical Journal*. Jan. 28, 1899).

quale è molto probabilmente destinata a finire come la prima, giacchè io ricordo al Dr. *Sternberg* la frase con la quale il Prof. *de Lacerda* (1) chiude la sua relazione ufficiale al Governo del Brasile intorno ai miei studi sulla etiologia della febbre gialla: « La pietra
« fondamentale della scoperta di *Sanarelli* mi sembra
« così ben collocata e così accuratamente lavorata,
« per cui io credo ch'essa debba resistere agli attacchi
« della critica la più severa ».

* * *

E dopo ciò veniamo al seguito.

Io debbo anzitutto deplorare anche questa volta la obbligazione nella quale mi trovo, di dover ripetere molte cose da me già chiaramente esposte nelle mie precedenti pubblicazioni e delle quali il Dr. *Sternberg*, seguendo il suo metodo abituale, non tiene mai il debito conto.

Oltre al rappresentare una perdita di tempo per me, ciò costituisce un' insopportabile sistema di discussione.

Malgrado questo, io risponderò anche all'articolo odierno punto per punto.

Prendendo le mosse dalle mie esperienze effettuate sull'organismo umano con le toxine amarilliche, il Dr. *Sternberg* obietta l'ormai troppo antica e troppo facile critica, secondo cui si sarebbero potuti ottenere gli stessi risultati iniettando semplicemente delle toxine tifiche o colibacillari. Ma io trovo che questa suppo-

(1) *Os trabalhos do Dr. Sanarelli s. a. Etiologia d. Febr. Amar.* Rio de Janeiro. Imp. Nac. 1897. pag. 18.

sizione dovrebbe dimostrarsi prima che scriversi. Noi sappiamo precisamente che *Fränkel* (1) nei suoi tentativi di cura della febbre tifoide con le culture del bacillo tifico sterilizzate a soli 60°, non ha mai osservato in ben 57 individui così trattati, nessun fenomeno morboso che ricordasse lontanamente quelli della febbre gialla; e *Rumpf* (2) che ha inoculato in 30 individui delle culture di *b. piocianico*, le quali sono ancora più tossiche, non ha mai osservato nulla di speciale, nè durante la vita dei pazienti, nè all'autopsia.

Perciò allorquando io dichiaro che mediante l'iniezione di toxine amarilliche nell'uomo si ottiene il quadro della *febbre gialla la più tipica e indiscutibile*, ciò significa che tanto io come gli altri colleghi i quali hanno assistito con me a queste gravi e decisive esperienze, abbiamo visto prodursi sotto ai nostri occhi dei fenomeni sintomatici e delle lesioni anatomiche tali che il Dr. *Sternberg* potrà conoscere tutto al più come noi, ma non avrà mai il diritto di supporre che debbano essere ignorate od equivocate dagli altri.

Solo allorquando verrà dimostrato che mediante l'iniezione di *piccole dosi* di toxine del tifo o del colibacillo, si può ottenere nell'uomo o nei cani in sole 24 o 48 ore, una steatosi del fegato identica a quella che sin' ora non venne osservata se non negli avvelenamenti da fosforo, nella febbre gialla e negli organismi inoculati col *B. icteroides* o con le sue toxine, solo allora io mi inchinerò a discutere su questo difficile terreno col mio eminente contraddittore.

(1) *Deutsch. Medic. Wochenschrift.* 1893. pag. 985.

(2) *Idem.* pag. 987.

In quanto poi a una notizia particolare ricevuta da Rio de Janeiro e che il Dr. *Sternberg* si compiace di riportare nell'articolo odierno per far sapere che il mio siero non è raccomandabile « nè come preventivo nè come curativo », io potrei contrapporre, non una semplice notizia d'indole privata, ma innumerevoli pubblicazioni e notizie sparse, tratte da periodici locali o ricevute da medici di ogni classe, dalle quali risulta precisamente il contrario.

Ma è chiaro che questo nuovo genere di critica non potrebbe essere di alcuna importanza e non sarebbe nemmeno serio.

Io debbo ricordare al Dr. *Sternberg* che, oltre una nota del Dr. *Wasdin* (1) il quale, in *quattro* casi trattati agli Stati Uniti (Luisiana) col siero, ha ottenuto *quattro* guarigioni, sino ad ora esistono due sole relazioni pubbliche attendibili intorno ai risultati sieroterapici nella febbre gialla: la *prima* fatta da me e comunicata a nome mio e della Commissione ufficiale che mi aveva accompagnato nelle mie esperienze, alla Società Medica di S. Paulo nel Marzo 1898, dalla quale risulta che la guarigione fu ottenuta nel 73 % dei casi trattati; la *seconda* fatta eseguire posteriormente per conto della Direzione dei servizi sanitari dello Stato di S. Paulo e dalla quale, avendosi tenuto conto anche di vari casi trattati con un siero di *bue* che io stesso aveva in precedenza sconsigliato come poco efficace (vedi: *Ann. de l'Inst. Pasteur*. Mai. 1898), risulta una mortalità del 30 %, ossia la guarigione del 70 % dei casi trattati.

(1) *Public health Report*. 1898, pag. 1341 ecc.

Ora avanti di affermare che il mio siero non possiede proprietà curative, bisognerebbe dimostrare che la mortalità per febbre gialla al Brasile non oltrepassa la media del 30 %.

Ma se si dà un semplice sguardo alle statistiche ufficiali pubblicate dall'Istituto Sanitario della Repubblica, si vede subito che questa mortalità non è mai inferiore alla media del 43,7 %, che rappresenta anche la media di sei anni risultante dal movimento degli ammalati di febbre gialla nell'Ospedale di S. Sebastiano in Rio de Janeiro (1).

Oltre a ciò deve riflettersi che in Rio de Janeiro la febbre gialla è molto meno grave che nei paesi dell'interno ove sin' ora è stato sperimentato il mio siero. Ciò è universalmente notorio e non si può discutere. Questi paesi dell'interno, sono infatti popolati esclusivamente da coloni italiani i quali, come tutti gli stranieri non acclimatati, restano più gravemente colpiti delle popolazioni già in parte acclimate e che abitano le città del litorale.

Per avere un'idea sommaria della enorme *recettività* alla febbre gialla fornita dagli stranieri al Brasile, basta riflettere che essi costituiscono il 92,17 % della mortalità generale e che soltanto nell'epidemia del 1894, al numero complessivo di 4,715 decessi avvenuti nella sola città di Rio de Janeiro, gli stranieri contribuirono con 4,335 vittime (2).

Per farsi infine un criterio sulla *mortalità* che si verifica appunto fra gli stranieri attaccati dalla febbre

(1) *Annuario de Estadistica Demographo-Sanitaria*. Impr. Nacional. Rio de Janeiro 1897, pag. 211.

(2) Idem. pag. 116.

gialla, in mancanza di statistiche note, io ricorderò quella che purtroppo è conosciuta in Italia da tutti che riguarda la tragica epidemia sviluppata nel porto di Rio de Janeiro a bordo della nave italiana da guerra « Lombardia » e che terminò nel modo seguente: fra 249 uomini di equipaggio, 240 attaccati e 134 morti; il che significa una mortalità del 53,5 % (1).

E si trattava di giovanotti, sani, robusti, nel fiore degli anni e circondati da ogni forma di assistenza medica!

È dunque al cospetto di queste cifre che dovrà considerarsi non raccomandabile un trattamento sieroterapico che riduce di un colpo questa mortalità al 27 o sia pure al 30 %, in una epidemia fra poveri coloni stranieri di tutte le età e non sempre in condizioni di vita di nutrizione e di resistenza normali?

Ma le prime e ben note statistiche della sieroterapia antidifterica pubblicate dal Roux e basate sul risultato del trattamento specifico all' Hôpital des Enfants Malades di Parigi, riducevano semplicemente la mortalità dal 50 al 26 %.

Io trovo naturale e giusto che si debbano e si possano ottenere dei risultati anche migliori, è anzi probabile che ciò sia una questione di tempo, come lo è stato per la sieroterapia antidifterica, ma non per questo si può avere il diritto di menomare il valore di fatti solidamente e chiaramente acquisiti.

È certo che per alcuni medici, i successi della sieroterapia nella febbre gialla saranno eternamente discutibili qualunque essi sieno: io ne conosco alcuni, e di gran fama, secondo i quali il semplice trattamento col

(1) *Annali di Medicina Navale*. Roma 1897, fasc. I.

salicilato di sodio ridurrebbe infallibilmente la mortalità al 2 % e nelle cure iniziate per tempo la ridurrebbe addirittura al 0 %!; ne conosco altri i quali han pubblicato dei volumi per dimostrare che la disinfezione intestinale con l'acqua clorata riduce la mortalità della febbre gialla al 15 % nell'ospedale e all'8 %, *ed anche a meno*, a.... domicilio. E così di seguito io potrei citare parecchi altri fatti veramente edificanti.

Ma sarebbe ben curioso che io dovessi occuparmi di questa categoria di opinioni e che si fosse costretti a giudicare l'efficacia di un siero terapeutico alla stregua di tali successi farmacologici.

In quanto poi all'azione *preventiva* del mio siero, esiste sin' ora una sola esperienza dalla quale possa desumersene il valore, quella cioè praticata in uno stabilimento penitenziario dello Stato di S. Paulo ove la febbre gialla si era installata e dove faceva delle vittime tutti i giorni. Bastò l'iniezione di siero a tutti i reclusi, praticata da me e dai colleghi della Commissione, perchè *non si verificasse più alcun nuovo caso di febbre gialla*, mentre questa seguitò ancora ad infierire nella città (1).

Io so bene che a questo risultato veramente rimarchevole si obbietto che nella prigione erano state fatte delle disinfezioni. Ma queste disinfezioni non avevano impedito affatto la marcia dell'epidemia sino *al giorno preciso* in cui i reclusi dello stabilimento non vennero iniettati col siero.

D'altro canto le disinfezioni si fanno sempre e dovunque, ma è ben noto che in tutte le epidemie di febbre gialla verificatesi nelle prigioni, nelle caserme e

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur.* Mai 1898.

a bordo delle navi, esse non sono state mai capaci di arrestare la malattia.

E dopo questo passiamo oltre, tanto più che sarebbe ozioso il subordinare la specificità del *B. icteroides* ai risultati della sieroterapia antiamarillica la quale, molto probabilmente, seguirà il destino di tutte le altre sieroterapie specifiche e formerà quindi oggetto di vivaci discussioni più o meno sincere e appassionate per lunghissimi anni ancora.

* * *

Il rimanente dell' odierno articolo critico del Dr. *Sternberg* consiste nel riferire l' estratto di un rapporto eseguito da un medico dell' esercito nord-americano, il Dr. *Aristide Agramonte*, il quale dopo aver lavorato attorno al *B. icteroides* ed al *Bacillus x*, sotto la sua direzione venne dal Dr. *Sternberg* spedito con le truppe americane a Santiago di Cuba per istudiarvi la febbre gialla.

Tutte le ricerche del Dr. *Agramonte* sono basate sullo studio di undici casi, compiuto in mezzo *all' arduo ed esauriente lavoro del servizio medico* (ardous and exhausting work of the medical staff) impostogli dalla sua qualità di militare.

I risultati di queste ricerche, che l' autore non ci dice come vennero condotte, sono stati i seguenti. Durante la vita dei pazienti: in 8 esami del sangue è riuscito ad isolare soltanto 2 volte il *colibacillo*. Alla autopsia di 11 casi ha trovato il *colibacillo* 10 volte nel fegato e 5 nel sangue, il *B. icteroides* 4 volte nel fegato e 1 volta nella milza.

Di fronte a tali conclusioni, tanto il Dr. *Agramonte* come il Dr. *Sternberg* si credono autorizzati a fare le alte meraviglie.

Ma io mi affretto a soggiungere che questi risultati non possono costituire una novità. Essi rappresentano semplicemente il quadro batteriologico volgare della febbre gialla!

Ma io ho già ripetuto sempre in tutti i miei scritti, che la febbre gialla deve considerarsi come il prototipo delle malattie nelle quali le infezioni secondarie a *colibacillo* sono di una frequenza sin' ora sconosciuta; ma io ho dimostrato con ogni sorta di esperienze, così *in vitro* come negli animali (cani, scimmie, ecc.) che il *B. icteroides* si sviluppa di rado in abbondanza nell'organismo ammalato, essendo la febbre gialla uno squisito processo tossiemico facilmente spiegabile con la grande azione velenosa della sua tossina specifica; ma io ho già ripetuto innumerevoli volte che il *B. icteroides* finisce quasi sempre col non ritrovarsi quasi più nel cadavere dell'uomo, come in quello di certi animali, allorquando irrompono nella circolazione i volgari microbi delle setticemie secondarie e cioè: il *colibacillo*, lo *streptococco*, lo *stafilococco* ecc.

Basta infatti iniettare il *B. icteroides* molto virulento nelle vene di una dozzina di cani per constatare all'autopsia che in una buona parte di essi non si riesce ad isolare che dei *colibacilli*, degli *streptococchi* e degli *stafilococchi*; basta fare delle culture sopra una lastra d'agar per osservare come lo sviluppo del *B. icteroides* favorisca quello degli altri e ne rimanga poi arrestato e sopraffatto (1).

Ma se l'isolamento del *B. icteroides* dovesse risultare così facile in ogni caso, come pretenderebbe che fosse il Dr. Sternberg, egli stesso e tutti gli altri au

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur.* 1897, pag. 692.

tori che hanno studiato la febbre gialla, lo avrebbero senza dubbio scoperto molto prima di me.

E poi sa dirci il Dr. *Sternberg* in qual modo il Dr. *Agramonte* ha praticato le sue culture, soprattutto dal vivente? Egli non ci dice, per es. la quantità di sangue coltivata ciascuna volta, ed io ho dimostrato che ciò ha una grandissima importanza. Nessuno oggi ignora che la semplice puntura del dito ha poco valore mentre coltivando grandi quantità di sangue estratto dalla vena, *Baduel*, *Silvestrini*, *Sertoli*, *Sittmann*, *Castellani* ecc. sono riusciti a dimostrare che si può isolare, quasi in ogni caso, tanto il pneumococco come il bacillo di *Eberth*, nella polmonite e nel tifo, contro l'antica opinione contraria di *Janowsky*, di *Gaffky*, di *Chantemesse* ecc. basata per lo più sui risultati della comune puntura del dito.

Molto probabilmente il Dr. *Agramonte* si sarà limitato, nel vivo, alla semplice puntura del dito, e col cadavere avrà usato la solita ansa di platino la quale non dà risultati che nelle setticemie, invece di adoperare la pipetta *Pasteur*, che permette di raccogliere un materiale di seminazione molto più abbondante. C'è dunque in giuoco anche una importante questione di tecnica sulla quale l'articolo del Dr. *Sternberg* tace affatto. E questo contribuisce a togliere molta importanza ai risultati del Dr. *Agramonte*.

Io ricordo infatti che, durante le numerose esperienze nei cani che, in unione ai miei assistenti si facevano nel mio Istituto d'Igiene di Montevideo, non si riusciva ad ottenere più di uno o due passaggi diretti del *B. icteroides* attraverso questi animali, perchè all'autopsia: o si trovavano i cadaveri in apparenza sterili, oppure risultavano completamente invasi dai comuni microbi delle infezioni secondarie. Nel primo

caso si riusciva a ritrovare il *B. icteroides* solo coltivando delle grandi quantità di sangue come si fa, per es., nell' edema maligno, nel carbonchio sintomatico, nella difterite, nella polmonite, nel tifo ecc.

Ma io ho pubblicato ed ho insistito su tutto ciò in ogni mio scritto, perchè prevedeva appunto che un giorno o l'altro qualche ricercatore maldestro avrebbe finito col sollevare l'attuale disputa.

Ecco infatti come io mi esprimeva nel 1897 a pag. 451 della mia prima memoria pubblicata negli *Annales de l'Inst. Pasteur*: « Le ragioni che spiegano
« perchè l'isolamento del microbio specifico non possa
« farsi in tutti i casi di febbre gialla, sono facili a
« comprendersi. Anzitutto il *B. icteroides*, al principio
« e durante la malattia, si moltiplica pochissimo nel-
« l'organismo ecc. Secondariamente sembra che la to-
« xina, sia direttamente che indirettamente, mediante
« le profonde lesioni ch'essa determina soprattutto sulle
« mucose digestive e nel fegato, faciliti straordinaria-
« mente la produzione d'ogni sorta d'infezioni secon-
« darie.

« Queste infezioni secondarie assumono spesso il
« tipo di vere setticemie da *colibacillo*, da *streptococco*,
« da *stafilococco* ecc.

« Infine si tratta qualche volta d'associazioni mi-
« ste così molteplici che, soprattutto nel periodo ago-
« nico, possono trasformare l'ammalato in una vera
« cultura di tutte le specie microbiche intestinali.

« In ogni caso esse rendono sempre difficile la ri-
« cerca del microbio specifico, perchè quest'ultimo
« non si trova mai solo nell'organismo.

« Infatti anche nelle osservazioni che possono es-
« ser considerate le più pure, dal punto di vista ba-
« cteriologico, si constata sempre nel parenchima re-

« nale la presenza del *colibacillo*, dello *stafilococco* e di
« altri microbi indeterminati.

« Questa tendenza alle invasioni microbiche secon-
« darie nella febbre gialla è così pronunciata che, come
« vedremo più tardi, essa può osservarsi, non sola-
« mente nelle infezioni sperimentali degli animali, ma
« anche nelle intossicazioni sperimentali ottenute nel-
« l'uomo ».

E in un mio articolo pubblicato il 7 Luglio 1897
nella *Semaine Médicale* io scrissi pure: « Nella mag-
« gior parte dei casi tuttavia, le ricerche bacteriologi-
« che praticate sul cadavere, anche le più complete e
« minuziose, sembrano fatte apposta per disorientare
« completamente il ricercatore e sino ad un certo punto
« anche per iscoraggiarlo. Infatti le vittime del tifo
« icterode si presentano spesso o sterili od invase del tutto
« da specie microbiche come lo *streptococco*, lo *stafilo-*
« *cocco piogeno*, il *colibacillo*, il *proteo* ecc. i quali non
« possono essere affatto considerati come gli agenti
della malattia ecc. ».

È quindi giusto il maravigliarsi se il Dr. *Aristide Agramonte* è riuscito ad isolare il *B. icteroide* solamente 4 volte sopra 11 casi studiati, se si pensa poi che oltre alle sue ricerche bacteriologiche private le quali, come abbiamo visto, non sono di estrema facilità, egli doveva accudire agli ardui ed esaurienti lavori del servizio medico e se si tiene infine calcolo, come egli stesso dichiara alla pagina 661, dei limitati mezzi di laboratorio di cui disponeva (*on account of limited supply of laboratory appliances*)?

Una prova eloquente che la scarsità dei risultati del Dr. *Agramonte* dipese anche da questi inconvenienti, apparisce chiara dalla circostanza che, ad eccezione di un caso, egli è riuscito ad isolare il *B. icte-*

roides precisamente in quei pochi cadaveri nei quali il *colibacillo* si era sviluppato meno (N. 2-4-7), e questo non fa che confermare sempre di più i risultati precisi, sicuri e completi che io ho pubblicato dopo una serie di minuziose e lunghe ricerche compiute, certo, in condizioni indiscutibilmente superiori a quelle nelle quali si trovava il Dr. *Agramonte* in Santiago di Cuba.

Un'altra prova irrefutabile dell'influenza che possono esercitare le attitudini tecniche e le comodità dei mezzi di studio, sui risultati di siffatte ricerche, apparisce dai risultati ottenuti a New Orleans da *P. E. Archinard*, *R. S. Woodson* e *J. Archinard*, i quali, coadiuvati ed assistiti da almeno altri sei colleghi, sono riusciti effettivamente ad isolare il *B. icteroides* 32 volte su 39 casi studiati all'autopsia.

* * *

Ma il Dr. *Agramonte* non si limita soltanto ad isolare il *B. icteroides*.

Egli lo studia con una certa cura e finisce col dimostrare che è proprio uguale al mio.

Dunque rimane, finalmente, eliminato per sempre l'ormai famoso *Bacillus x*, che è stato causa della precedente disputa fra me e il Dr. *Sternberg*.

Ma siccome questi insiste anche nell'articolo odierno, a pag. 656, che il *Bacillus x* si trovava presente in circa la metà dei casi di febbre gialla da lui studiati, *dieci anni or sono*, all'Avana, così non si riesce ora a comprendere chi: fra il Dr. *Sternberg* e il Dr. *Agramonte*, abbia lavorato con sufficiente abilità nella tecnica batteriologica.

Infatti questa abilità tecnica appare ancor meno

luminosamente dimostrata, allorquando si passi a discutere il risultato che il Dr. *Agramonte* ci espone oggi intorno ai suoi esperimenti negli animali.

Rispetto alle cavie ed ai conigli, nei quali l'esperimentazione come è noto, è di estrema facilità, egli ottiene effettivamente lo stesso processo morboso descritto da me. Ma le sue esperienze fatte sopra 3 cani, sono veramente curiose. Infatti un 1° cane muore in 24 ore e non osserva all'autopsia che dei fenomeni congestivi (*congestion of the liver, spleen* ecc.) senza però dirci se ha praticato l'esame microscopico delle cellule epatiche, se ha analizzato l'urina ecc., o per lo meno se ha tenuto conto di quell'avvertenza che ho segnalato alla pag. 22 del mio lavoro: *La Fièvre Jaune* (1), ove a proposito della degenerazione grassa del fegato rintracciabile all'autopsia dei cani morti rapidamente di infezione amarillica io dico: « Questa colorazione giallastra può essere mascherata, nei casi a decorso molto acuto, da uno stato congestivo intenso dell'organo; basta allora ischemizzare la superficie del fegato con la semplice pressione del coltello, per vedere apparire la colorazione gialla od aranciata rivelante la steatosi dell'organo ».

Un 2° cane viene ucciso (!) 4 giorni dopo l'iniezione del virus e il Dr. *Agramonte* riesce infatti a trovare alcune lesioni della febbre gialla cioè: il fegato grasso, la gastro enterite ecc. (*autopsy revealed a fatty liver, marked congestion of viscera, and mucous membrane of stomach and intestines* (pag. 660)); ma siccome un 3° cane non muore e siccome l'autore si ricorda che

(1) Vedi: *L' Oeuvre Medico-Chirurgicale*. Paris. Edit Masson. 1898.

quest'animale aveva ricevuto due mesi prima una iniezione endovenosa di bacilli del Choléra dei majali (*Choléra-Hog*) così gli viene in mente l'idea di una possibile vaccinazione reciproca, fra il *B. icteroides* e il *coccobacillus suinum*!

Infatti si istituiscono immediatamente delle nuove ricerche su questo interessante indirizzo e il Dr. *Sternberg* si affretta oggi a preannunziarne i risultati definitivi con la seguente nota che si trova alla pagina 660 del suo articolo: « Recenti ricerche praticate
« al Museo Medico di Marina di questa città e di
« prossima pubblicazione, indicano infatti che il ba-
« cillo di *Sanareli* è identico al bacillo dell'*Hog*-
« Choléra ».

Ma è veramente deplorabile che il Dr. *Sternberg* avanti di lasciarsi trascinare ad una affermazione di questa gravità, non abbia voluto dare almeno uno sguardo al più elementare trattato di Bacteriologia, o meglio alla pag. 68 e seguenti della classica opera del suo concittadino *Salmon* pubblicata nel 1889, precisamente dal *Government printing Office* di Washington e intitolata: *Hog-Cholera, its history, natura and treatment*.

Perchè se egli avesse avuto il tempo di far ciò, si sarebbe accorto immediatamente che le colonie dentellate sulla gelatina, che le culture brune sulle patate (simili a quelle della morva), che l'azione patogena negli animali, che insomma tutti i caratteri morfologici e biologici più elementari e grossolani del *Cholera-Hog* stanno in completa antitesi con quelli del *B. icteroides* descritti non solo da me e da tutti gli autori che lo hanno studiato, ma anche dallo stesso Dr. *Agramonte* il quale alla pag. 659 di questo stesso articolo ne ha data una descrizione abbastanza completa.

Come è dunque possibile ricavare qualche cosa di serio e di completo da questa serie interminabile di strane contraddizioni?

Ma anche prescindendo da ciò: che forse le innumerevoli esperienze mie, insieme a quelle di *Lacerda*, *Lutz*, *Mendonça*, *Foà*, *Ramos*, *Belfanti* e *Zenoni*, *Pothier*, *Della Rovere*, *Archinard*, *Woodson*, *Bruschettini*, *London* ecc. dalle quali è risultato che il *B. icteroides* è un microrganismo a sè e che il tipico e ben noto processo morboso da esso prodotto nel cane, è sintomaticamente e anatomicamente analogo a quello della febbre gialla umana, debbono perdere ogni importanza di fronte a queste esperienze mal fatte e mal riferite dal Dr. *Agramonte*?

Io lascio volentieri al Dr. *Sternberg* la responsabilità di rispondere a questa domanda, come pure lascio a lui la libertà di fare adesione al giudizio del Dr. *Agramonte* il quale dopo questa bella serie di risultati sperimentali non ha lo scrupolo di concludere francamente che le lesioni ed i sintomi morbosi osservati negli animali inoculati col *B. icteroides*, non sono neppure remotamente simili (*remotely similar*) a quelli prodotti dalla febbre gialla nei pazienti, e che essi non differiscono affatto da quelli che si osservano in seguito alla iniezione di altri microbi ben conosciuti i quali non hanno nulla a che fare con la febbre gialla!

Tutto ciò sembra a me di una tale superficialità percui, al punto in cui si trovano oggi gli studi sperimentali eseguiti col *B. icteroides* in tutti i laboratori, risulta addirittura imperdonabile.

* * *

Un'altra obbiezione invocata contro la specificità del *B. icteroides* dal Dr. *Agramonte*, a sostegno della

tesi del generale *Sternberg*, è la seguente : la resistenza al freddo — egli scrive a pag. 661 — che presenta questo microbio, è un potente argomento (*a powerful argument*) contro l' agente specifico della febbre gialla.

Ma per ammettere anche questa originalissima supposizione, l' autore deve certo ignorare che, se la febbre gialla è una malattia che ha i suoi focolai nei paesi caldi (come in generale tutte le altre grandi malattie epidemiche) non è perciò escluso che possa invadere e fare le sue stragi anche nei paesi i più freddi.

Come ignora il Dr. *Agramonte* che nelle passate epidemie di Filadelfia e di Baltimora, precisamente nei mesi di Novembre e di Dicembre, allorquando il termometro segnava *zero*, morivano di febbre gialla oltre cento persone per settimana? come egli ignora i numerosi esempi di navi infette da febbre gialla, nelle quali il germe specifico non potè distruggersi nemmeno dopo che esse vennero abbandonate per molti mesi in mezzo ai ghiacci polari?, conosce egli forse qualche virus incapace di resistere alle basse temperature?

Anche questa obbiezione del Dr. *Agramonte* è perciò infondata al pari delle altre; come pure audace e inammissibile è l' ultima, la suprema accusa ch' egli lancia, come estrema risorsa di una povera discussione, contro il mio *B. icteroides*.

Quest' accusa finirebbe col qualificare semplicemente il *B. icteroides* come il volgare agente di un' infezione secondaria qualsiasi!

Il Dr. *Agramonte* fonda, come sempre, questa nuovissima conclusione sul risultato batteriologico di un caso studiato all' Avana, posteriormente a quelli sopra indicati.

Si trattava di un caso dubbio (*disputed case*) riguardante un soldato morto al campo, avendo presentato durante la malattia i parassiti malarici nel sangue.

Le ricerche batteriologiche eseguite all'autopsia misero in evidenza: 1° delle grandi quantità (*large quantities*) di *B. icteroides*, 2° un *bacillus typhosus*, 3° il *colibacillo*.

L'autore, in vista di ciò conclude senz'altro che si trattava di una tifoide accompagnata da malaria e dalla invasione secondaria da parte del *B. icteroides*.

Ma nulla è più facile che il dimostrare senz'alcun fondamento, anche questa frettolosa conclusione, per quanto egli l'appoggi anche sulla testimonianza di vari medici locali secondo cui la malattia del soldato in discussione non sarebbe stata la febbre gialla.

Anzitutto c'è di mezzo una riflessione che non si può fare a meno di tenere nel debito conto.

Come può ammettersi così facilmente che il *B. icteroides*, il quale sino al giorno d'oggi non venne ritrovato che nei cadaveri o negli ammalati di febbre gialla, che produce regolarmente la sua perfetta siero-reazione *specific*a col siero dei cadaveri, degli ammalati, dei convalescenti e dei guariti da molti anni di febbre gialla, che riproduce negli animali e nell'uomo, da solo o mediante le toxine fabbricate *in vitro*, i sintomi e le lesioni caratteristiche della febbre gialla, possa essere qualificato ora come un volgare intruso, alla pari di tutti gli altri microbi d'infezioni secondarie conosciuti in ogni parte del mondo e sempre gli stessi in ogni parte del mondo e in ogni malattia, senz'altro documento che quello fornito da un *disputed case*?

Perchè dunque la siero-reazione che si ottiene regolarmente col *B. icteroides* negli ammalati di febbre gialla, e che le numerose e diligenti ricerche di *Archinard*, *Woodson* ecc. hanno ormai messo fuori di discussione, non si produce anche con altri microbi e più specialmente col *colibacillo*, la cui frequenza e la cui ab-

bondanza all' autopsia supera spesso di gran lunga quella del *B. icteroides*?; perchè questa siero-reazione col *B. icteroides* non venne mai ottenuta da *Archinard*, *Woodson* e dagli altri autori che agli Stati Uniti ne hanno fatto oggetto di lunghe e minuziose ricerche: nel tifo, nella polmonite, nella scarlattina, nella tubercolosi, nella diarrea acuta e cronica, nella dissenteria, nella rosolia, nella difterite, nell' ittero acuto e cronico, nella nefrite, nella febbre dengue, nella malaria ecc.?

Ma veniamo al fatto speciale del soldato morto al campo dell' Avana. Prima di tutto a me sembra che, se, malgrado la constatata presenza dei parassiti malarici nel sangue durante la vita, l' ammalato costituiva tuttavia un *disputed case*, ciò significa che molto probabilmente egli doveva aver presentato anche dei sintomi sospetti di febbre gialla.

Diversamente non si comprende perchè all' autopsia egli sia stato fatto segno a ricerche bacteriologiche così accurate, non solo da parte del Dr. *Agramonte*, ma anche da parte dei Dottori *Wasdin* e *Geddings*, i quali pure si trovano all' Avana al solo oggetto di studiare la febbre gialla.

Quantunque l' autore non ci fornisca *nessuna* notizia atta a documentare, almeno in parte, le sue dichiarazioni, tuttavia per quella conoscenza che io posseggo della febbre gialla, ritengo molto probabile che il caso in questione fosse *disputed* per due ragioni principali: 1° perchè i sintomi della febbre gialla dovevano essere frusti o indeterminati, oppure mascherati dalla contemporanea presenza di altri fenomeni difficili a interpretarsi specialmente dopo la constatazione dei parassiti malarici nel sangue; 2° perchè l' autore stesso ci dice che non c' era stato nessun' altro caso in tutto il campo.

Ma rispetto a quello che può aver riguardato la sintomatologia del paziente io debbo ben ricordare al Dr. *Agramonte* che se la febbre gialla, in una regione malarica come è quella dell'Avana, può esser confusa facilmente con una infezione palustre, non può in nessuna guisa confondersi con una febbre tifoide, nè in vita nè dopo morte.

Tutti gli autori competenti sono d'accordo su questo fatto (1). Quindi se il caso fosse stato di febbre tifoide, si sarebbe dovuto diagnosticar *facilmente e certamente* dalla febbre gialla avanti la morte, e quindi non avrebbe dato luogo a dispute di sorta.

Oltre a ciò, a tutti coloro i quali hanno studiato la febbre gialla in paesi malarici, è ben noto che allorquando essa attacca gl'individui già affetti da paludismo, si manifesta con sintomi così irregolari, per cui rimane completamente cambiato e svisato il quadro ordinario della malattia, soprattutto per i meno esperti.

Basta consultare senz'altro l'opera classica del *Bérenger Féraud* (2) per ispiegare senz'alcuna difficoltà il *disputed case* segnalatoci dal Dr. *Agramonte*.

L'altra circostanza poi, dell'essere stato questo, il solo caso manifestatosi al campo in quel momento, non può affatto escludere che si sia trattato proprio di un caso di febbre gialla.

Asserire il contrario equivale al non conoscere questa malattia.

La provincia dell'Avana oltre all'essere una località malarica è anche un paese a febbre gialla, e ciò

(1) A. Corre. *Traité des fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds*. Paris. Doin. 1883, pag. 478 e 484.

(2) *De la Fièvre Jaune au Sénégal*. Paris. Delahaye, 1874.

spiega senz' altro la possibilità di un' infezione amarillica contratta con assoluta certezza, non al campo, ma alla città o in qualche sobborgo vicino.

Non deve ignorarsi che esiste una completa differenza fra il tipo epidemiologico della febbre gialla e quello del choléra.

Il choléra è una malattia a diffusione rapida, estensiva, che talvolta va soggetta a capricciose manifestazioni, ma che si propaga sempre con la voracità di un' incendio fra le agglomerazioni umane, a cielo aperto, negli accampamenti, negli eserciti in marcia, nelle carovane ecc.

La febbre gialla è invece una malattia domiciliare, che ha bisogno dell' abitato, che si propaga gradatamente, senza grandi soluzioni di continuità, quasi di casa in casa, e la cui diffusione all' intorno della zona infetta, non oltrepassa mai un circolo limitato.

Al campo, all' aria libera, la febbre gialla non si propaga mai, ancor quando si tratti di agglomerazioni umane.

Io ricorderò al Dr. *Agramonte* un' esempio molto istruttivo che agli Stati Uniti dovrebbe essere ben noto a tutti i medici della sua condizione. Quando nel 1888 una grande epidemia di febbre gialla si manifestò a Jacksonville, a Ferdinandina e in altre località della Florida, gli americani ebbero la felice idea di deviare dalle città infette una parte della popolazione non ancora colpita, raccogliendola al *Campo Perry*, all' aria libera, sotto tende o baracche da campagna e assoggettandola alla disciplina militare.

Dalla relazione del Dr. *W. H. Hutton* (1) chi-

(1) *Annual Report of the Marine Hospital Service*. 1889, pag. 51.

rurgo in capo dell' Ospedale di marina degli Stati Uniti, io riporto le seguenti conclusioni che non hanno bisogno di commento: « Nel *Campo Perry* furono ricevuti 1,211 rifugiati, venuti per la maggior parte « da Jacksonville, fra i quali si verificarono 36 casi di « febbre gialla subito dopo l' arrivo al campo. Nessun « caso di febbre gialla fu contratto al campo, ecc. ».

* * *

Il *disputed case* del soldato morto al campo dell'Avana, era evidentemente un caso di febbre gialla in soggetto malarico. La presenza dei parassiti riscontrata 3 giorni avanti la morte, si spiega semplicemente, sapendosi che allorquando la febbre gialla attacca un individuo già affetto da paludismo, provoca spesso delle esplosioni di febbre malarica che si manifestano parallelamente o coincidentalmente alla nuova malattia (1).

Anche il *Pothier* anatomo-patologo al Charity Hospital di New Orleans, alla fine del suo rapporto sulla bacteriologia della febbre gialla dice: « la presenza « dell' ematozoario malarico non esclude la possibilità « della febbre gialla (2) ».

Rimane ora a spiegare il reperto bacteriologico dell' autopsia. Ciò che ha colpito l' immaginazione del Dr. *Agramonte* e su cui egli ha edificato le ultime conclusioni è stato, senza dubbio, il reperto del *Bacillus typhosus*.

Ma l' autore non ci dice nulla affatto su quali criteri egli intenda basare questa identificazione la quale,

(1) Vedi: *Bérenger Féraud*. loc. cit. pag. 278.

(2) loc. cit. pag. 16.

come è noto, rappresenta sempre un compito molto difficile anche per un'esperto batteriologo di professione.

D'altra parte abbiamo già visto che il Dr. *Agramonte* oltre al sostenere le opinioni del Dr. *Sternberg* ne segue purtroppo anche l'esempio, e si dimostra così straordinariamente proclive a fare per via sommaria e senza scrupoli eccessivi le identificazioni dei suoi microbi, per cui mi spetta il diritto di reclamare ben'altri documenti in appoggio alla semplice dichiarazione che il bacillo eberthiforme isolato insieme al *B. icteroides* fosse realmente un vero *bacillus typhosus*!

L'autore non deve ignorare che sino dalle mie prime osservazioni (1) io ho richiamato l'attenzione sulla relativa frequenza, nei cadaveri di febbre gialla tipica, di alcuni bacilli eberthiformi i quali hanno così grandi rassomiglianze morfologiche col vero *bacillus typhosus*, per cui io credei utile incaricare i miei allievi Dottori *Puppo* e *Ottoni* di farne uno studio diagnostico e comparativo accurato.

Questo studio è stato già pubblicato da tempo (2) e da esso risulta che soltanto il fenomeno di *Pfeiffer*, praticato con siero di cavie vaccinate contro un bacillo tifico autentico può, nella maggior parte dei casi, differenziare questi microbi eberthiformi dai veri bacilli di *Eberth*.

E siccome io ritengo che nel campo dell'Avana sia mancata al Dr. *Agramonte* la possibilità di esaurire tutti i mezzi reclamati da una diagnosi così delicata e importante, così io ritengo che la pretesa identità del suo *bacillus typhosus* col vero bacillo di *Eberth* sia ancora da dimostrare.

(1) *Annal. de l'Inst. Pasteur*. 1897, pag. 440.

(2) *Annali d'Igiene Sperimentale*. Roma, 1898.



Da tutto quanto precede io mi credo autorizzato a trarre invece queste conclusioni ben più positive e più interessanti.

Il Dr. *Agramonte*, framezzo a tante difficoltà e a tanti ostacoli è infine riuscito a dimostrare: 1° che il *Bacillus x* di *Sternberg* non ha più ragione di esser fatto scopo ad ulteriori reclamazioni o recriminazioni da parte del suo autore: esso è definitivamente sepolto. 2° che il *B. icteroides* è stato segnalato anche nel soldato morto al campo dell'Avana, il che dimostra che l'autore ha finito col ritrovarlo in tutto: 5 volte sopra 12 cadaveri; ossia in circa la metà dei casi da lui riferitici sin' ora.

Questo, a me sembra già molto, date le condizioni sotto ogni rapporto poco propizie e poco felici, nelle quali l'autore ha dovuto compiere il difficile e imbarazzante mandato affidatogli dal generale *Sternberg*!

Bologna, 22 Maggio 1899



